

USE OF FIBRIN ADHESIVE FOR TISSUE REGENERATION

Publication number: JP2000178201 (A)
 Publication date: 2000-06-27
 Inventor(s): ERNST HANISCH
 Applicant(s): AVENTIS BEHRING GMBH
 Classification:

- International: A61K38/00; A61K38/36; A61K38/45; A61K38/48;
 A61P1/16; A61P3/10; A61P11/00; A61P43/00; A61K38/00;
 A61K38/36; A61K38/43; A61P1/00; A61P3/00; A61P11/00;
 A61P43/00; (IPC1-7): A61K38/00; A61P1/16; A61P3/10;
 A61P11/00; A61P43/00

- European: A61K38/36; A61K38/45; A61K38/48K5

Application number: JP19990358587 19991217

Priority number(s): DE19981058463 19981218

Also published as:

DE19858463 (A1)
 KR20000057069 (A)
 EP1016415 (A2)
 EP1016415 (A3)
 CA2292481 (A1)

Abstract of JP 2000178201 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To use a specific adhesive for regenerating hepatic tissue. **SOLUTION:** A fibrin adhesive is used. In the case of liver trouble, fibrin adhesive blockage is formed by injecting a fibrin adhesive into the hepatic-cystic system or directly into the hepatic tissue. As the result of the fibrin adhesive blockage in the hepatic-cystic system, the expression of hepatocyte growth factor (HGF) is increased, and as a result, the regeneration of hepatic tissue is stimulated. For treating lung trouble or diabetes, or further in orthopedic surgery operation, the fibrin adhesive can be used by injecting into the lung, the pancreas or the skin tissue.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-178201
(P2000-178201A)

(43) 公開日 平成12年6月27日 (2000.6.27)

(51) Int.Cl. ⁷	識別番号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 38/00		A 6 1 K 37/02	
A 6 1 P 1/16		A 6 1 P 1/16	
3/10		3/10	
11/00		11/00	
43/00	1 0 5	43/00	1 0 5
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 4 頁)			

(21) 出願番号	特願平11-358587	(71) 出願人	597070264 アベンティス・ペーリング・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンシテル・ハフツング ドイツ連邦共和国デ---35002マルブルク, ポストファハ1230
(22) 出願日	平成11年12月17日 (1999. 12. 17)	(72) 発明者	エルンスト・ハニシュ ドイツ連邦共和国デ---63110ロートガウ, プラターネンリング10
(31) 優先権主張番号	1 9 8 5 8 4 6 3 : 6	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉 (外1名)
(32) 優先日	平成10年12月18日 (1998. 12. 18)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (D E)		

(54) 【発明の名称】 組織再生に対するフィブリン接着剤の使用

(57) 【要約】

【課題】 組織再生に対するフィブリン接着剤の使用。

【解決手段】 再生に対するフィブリン接着剤の使用を記載する。肝臓障害の場合、フィブリン接着性閉塞はフィブリン接着剤を肝胆道系に注射することによってまたは肝組織に直接注射することによってそこで形成される。肝胆道系におけるフィブリン接着性閉塞の結果として、肝細胞増殖因子 (HGF) の発現が増加し、その結果、肝組織の再生が促進される。肺不全ならびに糖尿病の治療のためにおよび更に整形外科手術において、肺、脾臓または皮膚組織に注射することによるフィブリン接着剤の使用GA追加的に記載されている。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 肝組織の再生に対するフィブリン接着剤の使用。

【請求項2】 フィブリン接着剤が、脾臓に注射された結果としてインシュリン産生細胞の活性化を引き起こす、請求項1記載の使用。

【請求項3】 フィブリン接着剤が、気管支内部組織に注射された結果として身体の酸化を改善する、請求項1記載の使用。

【請求項4】 フィブリン接着剤を皮下注射した結果として皮膚の再生能が向上する、請求項1記載の使用。

【請求項5】 フィブリン接着剤を肝胆道系に注射することによってフィブリン接着性閉塞が形成される、請求項1記載の使用。

【請求項6】 肝細胞増殖因子（HGF）およびその受容体 c-met の発現が、肝胆道系におけるフィブリン接着性閉塞の形成によって増加する、請求項1または5記載の使用。

【請求項7】 付加的因子をフィブリン接着剤と付加的に混合し、肝胆道閉塞の結果として肝臓において高い投与量で局所的に作用し得る、請求項1、5または6記載の使用。

【請求項8】 フィブリン接着剤と混合した付加的因子が、皮膚または肺において高い投与量で局所的に活性化される、請求項1〜4のいずれか1項記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、組織の再生に対するフィブリン接着剤の新規使用に関する。

【0002】

【従来の技術】現代外科手術において、フィブリン接着剤は、それに含まれるものが高度に許容性を有しており、且つ傷の治癒促進生体物質であるために、益々重要となっていることが知られている。今日まで、フィブリン接着剤は、実質内部臓器の外科手術、皮膚の移植、内部および外部損傷の緊急手術におけるひどく出血する傷の止血に用いられており、特に手術後の出血を回避するために、傷の縫合の支持的シールに使用されている。ENTおよび顔面手術において、フィブリン接着剤は外面の傷の治癒のための縫合閉鎖における美容の理由のために好ましい。更に、フィブリン接着剤は、内視鏡手術、例えば胃潰瘍の止血において益々使用されている。Beriplast^(X)などの市販されているフィブリン接着剤は、ヒトの血漿から主要な構成成分として得られる凝固因子フィブリノーゲン、トロンビンおよび第XIII因子を含有している。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】更に、毒性作用によって破壊された肝組織の再生が特に肝細胞増殖因子（HGF）に依存することも知られている。HGFの産生は、

様々な活性化タンパク質の系によって増加され得る。この活性化経路の開始において、トロンビンは重要な役割を果たすようである。それにもかかわらず、今日まで肝臓の障害の治療にフィブリン接着剤に含まれるトロンビンの使用は試みられてこなかった。急性肝不全の死亡率が80%に至っているために、特に急性肝不全を防止することができるものを用いる予防および治療手段が少なからず必要である。急性肝不全において、2つの要因が主に患者の生存を決定する：それは肝臓の障害の程度および肝細胞の再生速度である(1)。肝細胞の再生は、例えば胆管を結した後に顕著に増加させることができる(2)。この場合、胆管細胞は2日後には1.7倍の増殖の増加を示し、4倍の肝細胞再生の増加を伴う。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、肝組織の再生に対するフィブリン接着剤の使用に関し、フィブリン接着性閉塞は肝胆道系にフィブリン接着剤を注射することによって形成され、および/またはフィブリン接着剤はフィブリン接着性閉塞が24時間以内において可逆的であり、そして胆管細胞の著しい増殖を導くという知見に基づいている。その上、肝細胞増殖因子HGFおよびその受容体 c-met の発現に伴う増加は肝組織の早急な再生を導く。チオセトアミドに誘起される急性肝不全において、肝胆道のフィブリン接着性閉塞によって肝組織の再生に対するフィブリン接着剤の本発明に従う使用の成功を示すことが可能である。更に、従ってフィブリン接着剤に混合される付加的因子は、肝胆道閉塞および/または直接注射によって、肝臓において局所的に高い投与量で作用し得る。

【0005】更に、他の組織の再生もまた、フィブリン接着剤の脾臓内部への投与によって顕著に向上することが示されている。すなわち、ラットの糖尿病状態（ストレプトゾトシン）において、グルコース許容性が、フィブリン接着剤の導管内/実質臓器内投与によって顕著に改善した。これは、インシュリン産生細胞がフィブリン接着剤の作用によって前駆体から活性化され得ることを示している。従って、それ自身が糖尿病の治療のための全く新規な手法を示している。

【0006】更に、ラットの急性肺不全の場合において、気管支内部および実質臓器内へのフィブリン接着剤の投与によって身体の酸化を顕著に改善することを示された。更にまた、皮膚の外傷が生じた後の皮膚の再生能が、フィブリン接着剤の皮下投与によって顕著に向上することが観察されている。また、これと同時に皮膚の弾力性が顕著に増加した。従って、整形手術および皮膚の再生に対するフィブリン接着剤の新規分野の態様を作り出すことができる。また、フィブリン接着剤と混合される付加的因子を、脾臓において、肺または皮膚において高濃度で局所的に活性化させることができる。

【0007】肝組織の再生に対するフィブリン接着剤の

有効性を示すために、次の実験および測定を実施した。

【0008】

【実施例】第1実験

急性肝不全のモデルをチオアセトアミドによってSprague Dawley (SD) ラットで誘発させた(3)。各々6匹のラットの2つのグループを次の方法にて処理した。3日間連続してAグループのラットに一日の同じ時間に500mg/kg、500mg/kgおよび250mg/kgの投与量でチオアセトアミドを腹腔内に投与させた。チオアセトアミド投与の開始24時間前に、ペントバルビタール麻酔下で開腹後、徐々に固定するフィブリン接着剤(Beriplast^(R))をBグループの動物の肝胆道系中に注射した。次の結果が観察された：Aグループのラットの肝細胞における組織学的所見では、かなり顕著な仁をする核の膨張、および幾分緻密な円形細胞の浸潤を有する小葉の中心から柔組織の広範囲にわたる損失が観察された。Bグループにおいて、門脈領域はわずかに水腫および不連続の円形細胞の浸潤が観察されたが、肝細胞は、分離された小葉中心の個々の細胞の壊死のために目立って明るくなることによって識別された。Aグループの死亡率は5日後で100%であったが、Bグループの全ての動物は生存した。肝胆道のフィブリン接着性閉塞がラットにおいて致死的チオアセトアミド誘発の肝不全を予防的に防止し得るとの結論がこのことから引き出される。

【0009】第2実験

40匹のSDラットに毎日100mg/kgのチオアセトアミドを腹腔内に注射した。7日目において、20匹の動物をエーテル麻酔下で開腹して、胆管を顕微手術的に切

開し、カニューレを挿入し、そして引き続いて0.2mlのBeriplast^(R) フィブリン接着剤を注射した。20匹の動物は開腹のみ行った(対照群)。次いでチオアセトアミドの処理の継続を14日目まで実施した。14日目に、大動脈から血液を除去する開腹を実施し、全探血後に器官を取り出した。グルタミン酸オキサル酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、ガンマーグルタミルトランスフェラーゼ(γ GT)、アルカリホスファターゼ、ビリルビン、尿素およびクレアチニンの測定を慣用的方法を用いて実施した。液体窒素で固定した肝臓の免疫化学的研究において、凍結マイクロトームを用いてこれらを5 μ m厚のアプレバートに切り、それぞれ2つのアプレバートをSuperfrost plusスライド上にマウントした。各動物から7枚のスライドを、およびネガティブまたはアイソタイプ対照として更に7枚のスライドを染色用に調製した。

希釈工程：

HGF- α 1:200

HGF- β 1:100

c-met 1:200

各場合における開始濃度は200 μ g/mlである。免疫組織化学的染色の評価を5人の大学院生を用いて、半定量的方法においてグループに関連する知識を与えずに実施した。

【0010】結果：

【表1】

	GOT	GPT	γ GT	AP	ビリルビン
対照群	40 \pm 6	19 \pm 9	3 \pm 0.9	237 \pm 42	0.7 \pm 0.1
閉塞群	35 \pm 8	17 \pm 5	3 \pm 0.9	335 \pm 149	0.4 \pm 0.1*

【0011】

【表2】

表 2 (平均値 \pm 1SDのデータ) *p<0.05

	c-met	HGF- α	HGF- β
対 照 群	3.33 \pm 0.62	2.67 \pm 1.18	0.33 \pm 0.47
閉 塞 群	3.73 \pm 0.44	3.73 \pm 0.44*	2.27 \pm 1.06*

【0012】これらの実験は、肝胆道のフィブリン接着性閉塞がチオアセトアミド損傷した肝臓においてHGFの発現を増加させることを示している。肝組織の再生に対するフィブリン接着剤の適用の可能性はこれに基づくものである。

【0013】引用文献一覧：

1. Lake J. and Sussman N.(1995) Editorial: Determining Prognosis in Patients with Fulminant Hepatic Failure: When you Absolutely, Positively Have to K

now the Answer; Hepatology 21, 879-881.

2. Polimeno L., Azzarone A., Zeng Q.H., Panella C., Subbotin V., Carr B., Bouzahzah B., Francavilla A., Starzl T.E.(1995), Cell Proliferation and Oncogene Expression after Bile Duct Ligation in the Rat: Evidence of a Specific Growth Effect on Bile Duct Cells; Hepatology 21, 1070-1078.
3. Zimmermann Ch., Ferenci P., Piffl Ch., Yurdakdin C., Ebner J., Lassmann H., Roth E., Hoernagel H.

(4) 000-178201 (P2000-178201A)

(1989). Hepatic Encephalopathy in Thioacetamide-Induced Acute Liver Failure in Rats: Characterization

of an Improved Model and Study of Amino Acidergic Neurotransmission; Hepatology 9, 594-601.